Aus der medizinischen Universitätsklinik in Basel
Direktor: Prof. D. Gerhardt

# Zur Diagnose des Magencarcinoms

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Max Feurer
Assistenten der Klinik

Jena
Gustav Fischer
1912

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Basel
Direktor: Prof. D. Gerhardt

# Zur Diagnose des Magencarcinoms

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Max Feurer
Assistenten der Klinik

**Jena**
Gustav Fischer
1912

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät.
Referent: Prof. R. Staehelin.

Besonderer Abdruck
aus den
„Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie".
Vierundzwanzigster Band. Heft 4/5
1912.

Die Schwierigkeit der Frühdiagnose des Magencarcinoms hat in den letzten Jahren eine Reihe von Autoren veranlaßt, neue Methoden zu suchen, welche es erlauben sollen, die Carcinomdiagnose sicher und in frühem Stadium zu stellen[1]). Die Lösung dieser für die Radikalbehandlung so wichtigen Frage wurde von den verschiedensten Seiten in Angriff genommen, teils durch die Untersuchung des Mageninhaltes und des Urins, teils auf serologischem Wege. Eine bedeutende Rolle spielt auch die Röntgenuntersuchung, welche die Diagnostik der Magenkrankheiten in jüngster Zeit so sehr gefördert hat. Von den vielen Methoden hat jedoch keine die auf sie gesetzten Hoffnungen erfüllt. Darauf weist allein schon die Tatsache hin, daß immer wieder neue Versuche unternommen werden, dem schwierigen Probleme näher zu kommen. Aus zahlreichen Nachprüfungen geht fast ausnahmslos hervor, daß keine der Proben Resultate liefert, welche eindeutig genug sind, um darauf die Diagnose zu gründen, und ihre Bedeutung ist deshalb nicht höher einzuschätzen, als die irgendeines anderen klinischen Symptomes.

Die meisten Nachuntersuchungen beziehen sich nur auf eine einzelne Methode; vergleichende Untersuchungen existieren nur wenige, z. B. von Fraenkel (8) und Rose (24) über die Grafe-Röhmersche Hämolysinprobe und die Salomonsche Probe. Da keine der verschiedenen Proben spezifisch ist, fragt es sich, ob nicht ihre gleichzeitige Anwendung genügende Anhaltspunkte liefern könne, um im Zusammenhange mit den übrigen Symptomen ein sicheres Urteil zu

1) Cf. das Sammelreferat von Saxl, Centralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., 1911, Heft 10, 11, 12.

ermöglichen. Nach diesem Grundsatze wurden die Fälle der hiesigen Klinik gleichzeitig nach verschiedenen Methoden untersucht. Alle bisher beschriebenen Methoden zu berücksichtigen, war natürlich nicht möglich; dafür ist ihre Zahl zu groß. Ich beschränkte mich deshalb bei der Untersuchung des Mageninhaltes auf den Nachweis der Oelsäure und des polypeptidspaltenden Ferments und auf die Bestimmung des kolloidalen Stickstoffes im Urin. Auch in der Anwendung dieser wenigen Methoden ergaben sich oft noch Schwierigkeiten, so daß die Untersuchungen nicht immer mit der wünschbaren Konsequenz durchgeführt werden konnten. Das gilt namentlich auch für die Salomonsche Probe, welche für die Patienten recht unangenehm ist. Ich werde darauf später noch zurückkommen.

## Bestimmung des kolloidalen Stickstoffes im Urin.

Salkowski (25) fand, daß im Urin von Carcinomkranken die Menge des durch Alkohol fällbaren Stickstoffes im Verhältnis zum Gesamtstickstoff gegenüber der Norm beträchtlich vermehrt ist. Während normalerweise dieser sogenannte kolloidale Stickstoff (K-N) etwa 3,5 Proz. des Gesamtstickstoffes (G-N) beträgt, liegen die Werte bei Carcinomurinen zwischen 8 und 9 Proz. Spätere Untersuchungen ergaben genau dieselben Resultate. Durch die Verwendung von Metallsalzen zur Fällung an Stelle des Alkohols wurde die Methode wesentlich vereinfacht und für klinische Zwecke geeigneter gemacht. Das modifizierte Verfahren wurde von Kojo (14) weiter geprüft, der die früheren Befunde in vollem Umfange bestätigen konnte. Mit etwas anderer Methodik waren Salomon und Saxl (27) zu ganz ähnlichen Ergebnissen gelangt.

Nachdem die Vermehrung des K-N bei Carcinom somit einwandfrei erwiesen war, handelte es sich darum, zu untersuchen, ob man daraus diagnostische Schlüsse ziehen könne. Die Anregung Salkowskis, seine Methode an einem größeren klinischen Materiale zu prüfen, ist erst in neuerer Zeit von Gross und Reh (12), Mancini (20), Ishioka (13), Caforio (2), Einhorn, Kahn und Rosenbloom (3) aufgenommen worden. Die Resultate dieser Autoren weichen zum Teil nicht unerheblich von denen Salkowskis ab. Aus allen Arbeiten geht zunächst hervor, daß es auch eine ganze Anzahl nicht-carcinomatöser Krankheiten gibt, welche eine Vermehrung des K-N aufweisen, hauptsächlich Infektionskrankheiten, Tuberkulosen, Herzinsuffizienz und Leberkrankheiten. Ueber die Verhältnisse bei Carcinom gehen die Ansichten auseinander. Gross und Reh fanden fast ausnahmslos niedrige Werte, Ishioka in einem Teile der Fälle ebenfalls. Dagegen stimmen die Zahlen von Mancini, Caforio, Einhorn und seinen Mitarbeitern gut mit denen Salkowskis überein. Caforio geht sogar so weit, zu sagen, daß man beim Fehlen einer Vermehrung Carcinom ohne weiteres ausschließen könne.

Die Kenntnis des Verhaltens des kolloidalen Stickstoffes bei nichtcarcinomatösen Krankheiten ist natürlich für die klinische Beurteilung der Methode von Wichtigkeit, insbesondere bei solchen Fällen, welche für die Differentialdiagnose gegen Carcinom in Betracht kommen. Meine Untersuchungen umfassen deshalb außer den Carcinomen ebenfalls noch eine größere Anzahl anderer Krankheiten. Sie wurden sämtlich nach dem Alkoholverfahren ausgeführt. Dasselbe ist zwar für klinische Bedürfnisse noch etwas zu kompliziert und zeitraubend und wird wohl bald allgemein durch die neueren Methoden ersetzt werden, vor allem die Zinkchloridfällung, die Ishioka am meisten empfiehlt; allein ich habe es beibehalten, nachdem ich einmal damit begonnen hatte, um brauchbare Vergleichswerte zu haben. In der Ausführung habe ich mich genau an die Vorschriften Salkowskis gehalten.

In der folgenden Tabelle stelle ich die gefundenen Resultate zusammen. Die Zahlen sind berechnet aus den Mittelwerten von Doppelbestimmungen, welche meist befriedigend übereinstimmten.

| No. | Krankheit | K-N : G-N (Proz.) | No. | Krankheit | K-N : G-N (Proz.) |
|---|---|---|---|---|---|
| | **I. Nichtcarcinomatöse Krankheiten.** | | | | |
| 1 | Gesunder Mann | 3,1 | 20 | Mesaortitis syphilitica | **4,7** |
| 2 | Hyperemesis gravidae | 3,1 | 21 | Insufficientia cordis | **4,8** |
| 3 | Hysterie | 2,9 | 22 | Diabetes mellitus | 3,5 |
| 4 | Neurasthenie | 1,9 | 23 | „ „ | **5,3** |
| 5 | Arteriosklerose | 3,3 | 24 | Anaemia senilis | 3,7 |
| 6 | Marasmus senilis | 3,1 | 25 | „ „ | 2,8 |
| 7 | Enteritis acuta | 3,2 | 26 | „ perniciosa | **7,3** |
| 8 | Gastralgie (?) | 3,6 | 27 | „ „ | **6,3** |
| 9 | Ulcus ventriculi | 3,5 | 28 | „ „ | **7,5** |
| 10 | „ „ | 2,3 | 29 | Spondylitis tuberculosa | **4,4** |
| 11 | „ „ | 2,6 | 30 | Tuberculosis pulmonum | **11,6** |
| 12 | Sanduhrmagen | 4,1 | 31 | „ „ | **6,2** |
| 13 | Bronchitis. Anazidität | 2,9 | 32 | „ „ | 4,1 |
| 14 | Cirrhosis hepatis | 2,9 | 33 | „ „ | **6,7** |
| 15 | „ „ | 2,4 | 34 | „ „ | **5,8** |
| 16 | „ „ | 2,3 | 35 | „ miliaris | **5,7** |
| 17 | „ „ | 0,5 | 36 | „ „ | **7,8** |
| 18 | Degeneratio cordis | 2,0 | 37 | Typhus abdominalis | **8,4** |
| 19 | „ „ | 3,4 | 38 | Sarcoma pelvis | 3,7 |
| | **II. Carcinomverdächtige.** | | | | |
| 1 | Achylia gastrica | 3,3 | 7 | Carcinoma ventriculi? | 3,2 |
| 2 | „ „ | 3,6 | 8 | „ „ | 2,8 |
| 3 | „ „ | 2,8 | 9 | „ „ | 3,7 |
| 4 | Carcinoma ventriculi? | 3,5 | 10 | „ hepatis? | 2,8 |
| 5 | „ „ | 2,1 | 11 | „ vesicae felleae? | 4,6 |
| 6 | „ „ | 3,4 | | | |
| | **III. Klinisch sichere Carcinome.** | | | | |
| 1 | Carcinoma oesophagi | 6,1 | 4 | Carcinoma oesophagi | **2,4** |
| 2 | „ „ | **3,4** | 5 | „ pancreatis | 5,7 |
| 3 | „ „ | **3,7** | 6 | „ prostatae | **3,1** |
| | | **2,6** | 7 | „ recti | 5,9 |

| No. | Krankheit | K-N:G-N (Proz.) | No. | Krankheit | K-N:G-N (Proz.) |
|---|---|---|---|---|---|
| | IV. Durch Operation oder Sektion bestätigte Carcinome. | | | | |
| 1 | Carcinoma ventriculi | 2,8 | 11 | Papilloma ventric. (carcinomverdächtig) | 4,1 |
| 2 | „ „ | 6,5 | 12 | Carcinoma oesophagi | 6,8 |
| 3 | „ „ | 2,8 | 13 | „ „ | 6,8 |
| 4 | „ „ | 3,1 | 14 | „ cardiae | 6,8 |
| 5 | „ „ | 2,4 | 15 | „ mammae | 9,1 |
| | | 2,4 | 16 | „ „ | 5,6 |
| 6 | „ „ | 4,7 | 17 | „ pancreatis | 5,0 |
| 7 | „ „ | 3,6 | 18 | „ „ | 3,2 |
| | | 3,7 | 19 | „ „ | 5,2 |
| 8 | „ „ | 5,7 | 20 | „ bronchiale | 7,5 |
| 9 | „ „ | 6,1 | | | |
| 10 | „ „ | 9,7 | | | |

Aus diesen Zahlen ergibt sich also, daß bei Carcinom eine zum Teil beträchtliche Vermehrung des kolloidalen Stickstoffs vorkommt, daß es aber auch Carcinome gibt, bei welchen wir sie vermissen. Außerdem fand ich in Uebereinstimmung mit den übrigen Autoren auch bei gewissen nicht-carcinomatösen Krankheiten eine Vermehrung.

Im normalen Urin fand Salkowski K-N-Werte bis zu 4 Proz.; dementsprechend habe ich den normalen oberen Grenzwert bei 4 Proz. angenommen. Von sämtlichen Leichtkranken und körperlich Gesunden wies keiner mehr als 3,7 Proz. auf; eine Ausnahme machte einzig ein Fall von Sanduhrmagen, bei welchem eine der sonst in Betracht kommenden K-N-vermehrenden Ursachen ziemlich sicher auszuschließen war, und der sich übrigens mit 4,1 Proz. sehr nahe an der oberen Grenze hält. Die anderen 7 Fälle, die mit 4—5 Proz. K-N dem Grenzwerte nahe stehen, kommen für die Festsetzung desselben nicht in Frage, weil sie solche Krankheiten betreffen, welche sicher zu einer Vermehrung führen können.

Unter den 20 sicheren Carcinomen wiesen 14 eine Vermehrung auf, in 6 Fällen fehlte sie; unter 7 klinisch sicheren Carcinomen zeigten 3 eine Vermehrung und 4 normale Werte. Das Maximum erreicht ein Magencarcinom mit 9,7 Proz., das Minimum ebenfalls ein Magencarcinom mit 2,4 Proz. Der auffallende Befund normaler K-N-Werte bei sicheren Carcinomen, der in direktem Gegensatz zu den Resultaten Salkowskis steht, legte natürlich zunächst die Vermutung nahe, daß es sich hierbei um Untersuchungsfehler handle. Ich habe deshalb in einigen Fällen die Bestimmung an anderen Tagen wiederholt und nun fast die gleichen Zahlen erhalten, wie das erste Mal, so daß technische Fehler wohl ausgeschlossen werden können. Inzwischen sind auch von anderer Seite ähnliche Beobachtungen bekannt geworden (Gross und Reh, Ishioka); das Vorkommen normaler K-N-Werte bei Carcinom kann somit als erwiesen betrachtet werden. Zwischen den normalen Werten und der maximalen Vermehrung gibt es alle Uebergänge, was nach

dem Gesagten selbstverständlich ist. Für das Verhältnis des kolloidalen zum Gesamtstickstoff scheint die Schwere der Erkrankung wenigstens insofern nicht maßgebend zu sein, als es sich bei den Fällen ohne Vermehrung keineswegs um beginnende Carcinome handelte, von denen man annehmen könnte, daß sie noch zu klein gewesen wären, um den Stoffwechsel zu beeinflussen. So erwies sich z. B. ein Magencarcinom als inoperabel, ein zweites konnte nur mit Mühe unter Mitnahme fast des ganzen Magens entfernt werden, ein drittes, sowie ein Pankreascarcinom, führten ziemlich bald nach der Untersuchung ad exitum.

Unter 11 carcinomverdächtigen und unsicheren Fällen fand ich nur einmal eine leichte Vermehrung des K-N, nämlich 4,6 Proz. bei einer Patientin, die wahrscheinlich an Carcinom der Gallenblase litt. Die übrigen zeigten normale Zahlen, ebenso ein durch die Sektion bestätigtes Sarkom.

Unter den nicht carcinomatösen Krankheiten zeichnen sich die schweren Tuberkulosen durch zum Teil recht erhebliche Vermehrung aus. Die untersuchten Fälle hatten fast durchweg eine ganz ungünstige Prognose, mehrere starben bald nach der Untersuchung. Starke Vermehrung zeigte ferner Typhus abdominalis, mäßige ein Diabetes. Zwei Fälle von Herzinsuffizienz hatten 4,7 und 4,8 Proz., ein dritter 2,0 Proz. Wenn die Erklärung Mancinis richtig ist, daß die Vermehrung des K-N durch Resorption von Ex- und Transsudaten zustande kommt, so ist dieser letzte Fall vielleicht so zu deuten, daß das Transsudat hier nicht resorbiert wurde. Es handelte sich um eine 69-jährige Patientin mit doppelseitigem Hydrothorax, der durch Punktion entleert werden mußte. Den niedrigsten Wert weist eine Lebercirrhose mit 0,5 Proz. auf. Wie diese Verminderung zu beurteilen ist, vermag ich nicht zu sagen.

Besonderes Interesse beanspruchen die Fälle von perniziöser Anämie, bei denen die Vermehrung ziemlich bedeutend war (6,3—7,5 Proz.). Diese Befunde stehen im Einklang mit der durch Toepfer (29) nachgewiesenen Vermehrung des sogenannten Extraktivstickstoffs und den Untersuchungen Einhorns.

Berücksichtigt man, daß die Vermehrung des K-N in etwa einem Drittel der sicheren Carcinomfälle fehlt und andererseits bei einer Anzahl nicht-carcinomatöser Krankheiten nachweisbar ist, so wird man die diagnostische Bedeutung der Methode nicht so hoch einschätzen, wie die ersten Arbeiten erwarten ließen. Namentlich die Behauptung Caforios, daß beim Fehlen einer Vermehrung Carcinom ohne weiteres ausgeschlossen werden könne, ist entschieden abzulehnen. Das Vorkommen einer Vermehrung bei anderen Krankheiten beeinträchtigt den Wert der Methode deshalb nicht stark, weil die Diagnose dieser Zustände im allgemeinen keine besonderen Schwierigkeiten bietet. Ausgenommen hiervon sind einzig perniziöse Anämie und Leberkrankheiten,

die oft nicht leicht von malignen Tumoren abzugrenzen sind. Der Urinbefund wäre demnach folgendermaßen zu beurteilen: Vermehrung des K-N spricht für Carcinom, wenn die anderen Krankheiten, die zur Vermehrung führen können, ausgeschlossen sind, nämlich Infektionskrankheiten, Tuberkulosen, Herz- und Leberkrankheiten, perniziöse Anämie. Normale Werte schließen Carcinom keineswegs aus. Der obere Grenzwert der Norm liegt bei 4 Proz.; Zahlen zwischen 4 und 5 Proz. müssen wohl als zweifelhaft angesehen werden.

Im ganzen habe ich den Eindruck, daß die vermehrte K-N-Ausscheidung ein Zeichen der Kachexie ist, wenn auch zugegeben werden muß, daß dies nicht auf alle Fälle zutrifft. Immerhin ist es bemerkenswert, daß von den 34 Patienten mit vermehrtem K-N 21 meist bald nach der Untersuchung ad exitum kamen und ein Teil der übrigen schon recht kachektisch war. Die Ursache der Kachexie scheint dabei keine entscheidende Rolle zu spielen. Unter den 21 letalen Fällen waren 11 Carcinome, 5 Tuberkulosen, 3 perniziöse Anämien, 1 Typhus und 1 Mesaortitis syphilitica. Von den Patienten ohne Vermehrung des K-N starben 6, nämlich 3 an Carcinom, 1 an Degeneratio cordis, 1 an Lebercirrhose und 1 an Sarkom.

### Nachweis hämolytischer Substanzen im Mageninhalt.

Basierend auf verschiedenen früheren Arbeiten über hämolytisch wirkende Substanzen in Extrakten von Organen und malignen Tumoren stellten Grafe und Röhmer (11) Untersuchungen über die hämolytische Wirksamkeit von Magensäften an. Sie extrahierten den schwach alkalisch gemachten Magensaft mit Aether und bereiteten aus dem Rückstand nach dem Verjagen des Aethers mit physiologischer Kochsalzlösung eine Emulsion, welche in fallenden Mengen zu einer 5-proz. Aufschwemmung frisch gewaschener Kaninchenblutkörperchen gesetzt wurde. Es zeigte sich nun, daß der Extrakt von carcinomatösem Magensaft die roten Blutkörperchen auflöste, während diese Wirkung bei benignen Magenkrankheiten und bei Gesunden ausblieb. Eine große Reihe von Untersuchungen bestätigte diese Beobachtung in vollem Umfange. Ueber die diagnostische Verwertbarkeit der Methode äußern sich jedoch die Autoren noch sehr vorsichtig, denn es hafteten ihr verschiedene Mängel an, die ihre Zuverlässigkeit im klinischen Gebrauch in Frage stellen. Zunächst tritt Hämolyse auch dann ein, wenn größere Mengen Trypsin durch Rückfluß von Darmsaft in den Magen gelangt sind. Der Magensaft muß deshalb jedesmal noch besonders auf Trypsin untersucht werden. Bei Anwesenheit von Trypsin beweist natürlich der positive Ausfall der Hämolyse nichts für Carcinom. Kleine Trypsinmengen sollen übrigens die Probe nicht stören, ebensowenig die Anwesenheit von Galle allein. Ein weiterer Uebelstand besteht darin, daß bei hochgradiger Gastrektasie das Hämolysin eventuell durch zurück-

gebliebenes Spülwasser so stark verdünnt wird, daß die Hämolyse ausbleibt oder nur schwach ausfällt. Die Anwesenheit von Serum bedingt keinen Fehler, da dessen hemmende Kraft durch die peptische Verdauung stark abgeschwächt wird und das Hämolysin auch dann fast vollständig in den Aether übergeht, wenn es vorher mit Serum zusammen war.

Die Frage nach der Natur des Hämolysins beantworteten Grafe und Röhmer mit der Vermutung, daß es sich um Oelsäure handle. Später erbrachten sie durch chemische Analyse einer größeren Menge Aetherextrakt und durch vergleichende Untersuchungen mit reiner Oelsäure den Nachweis, daß die hämolytische Wirkung tatsächlich zum größten Teil durch diesen Körper bedingt sein müsse.

Inzwischen ergaben weitere große Untersuchungsreihen völlige Uebereinstimmung mit den früheren Resultaten. Sämtliche Carcinome hämolysierten, von den benignen Krankheiten nur 6 schwere Ulcera, abgesehen von den Fällen, in denen die Hämolyse durch Trypsin bedingt war.

Grafe (10) hat den Nachweis der Oelsäure zu vereinfachen gesucht. Nicht mit Unrecht bezeichneten Grafe und Röhmer selbst schon die hämolytische Methode als zu kompliziert für den allgemeinen klinischen Gebrauch und fürchteten, daß sie sich in den Händen anderer Untersucher nicht bewähren würde. Grafe ging deshalb dazu über, die Oelsäure durch Titration quantitativ zu bestimmen. Er extrahierte den Magensaft ähnlich wie für die Hämolyse, nahm den Rückstand in Chloroform auf und bestimmte sein Jodbindungsvermögen. Es ergaben sich bei Carcinom durchweg höhere Jodzahlen als bei benignen Krankheiten und Gesunden. Die Resultate stimmten somit gut mit denen der Hämolyse überein, was sich auch bei Parallelversuchen zeigte.

Bisher hat übrigens die Oelsäuretitrierung wenig Beachtung gefunden, während die Hämolyse schon von verschiedenen Seiten nachgeprüft und allerdings auch sehr verschieden beurteilt worden ist. Kunz (15), Sisto und Jona (28) und Rose (24) hatten gute Resultate; weniger günstig sind die von Fabian (5). Fraenkel (8) bewertet die Methode nicht hoch, und Livierato (18), der freilich mit etwas anderer Technik arbeitete, verhält sich ganz ablehnend. Fey und Lefmann (6) machen geltend, daß zu leicht Trypsin in den Magen gelangt und bestreiten den Wert der Methode ebenfalls.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 40 Fälle. Bezüglich der Methodik wurden die Vorschriften von Grafe und Röhmer genau eingehalten. Sie war nur insofern etwas abweichend, als Kaninchenblut zur Verwendung kam, während Grafe und Röhmer in neuerer Zeit Menschenblut benutzten; da sie jedoch früher gezeigt hatten, daß sich die verschiedenen Blutarten dem Hämolysin gegenüber fast gleich verhalten, kommt diesem Unterschied keine Bedeutung zu.

Die Ergebnisse waren folgende: Von 9 sicheren, durch Operation oder Sektion bestätigten Magencarcinomen zeigten 6 Hämolyse; einmal war sie jedoch so schwach, daß das Resultat zum mindesten als zweifelhaft angesehen werden muß. 3 sichere Carcinome hämolysierten nicht. Ein klinisch ziemlich sicheres Carcinom hämolysierte stark. Von 7 carcinomverdächtigen Fällen waren 6 positiv; der 7., bei dem wir zunächst eine gutartige Achylie annahmen, wo dann aber der weitere Verlauf den Carcinomverdacht wieder weckte, war negativ. Von den übrigen 23 Fällen, bei denen Magencarcinom ausgeschlossen war, hämolysierten 6. Unter diesen 6 waren 3 Fälle von Ulcus rotundum, ein Sanduhrmagen, bei welchem vielleicht ebenfalls das Bestehen eines Ulcus für die positive Hämolyse verantwortlich zu machen ist, und eine tuberkulöse Peritonitis, bei welcher die Intaktheit der Magenschleimhaut durch die Sektion erwiesen wurde. Endlich war noch ein Fall von Hyperemesis gravidae positiv, bei dem zwar nur Erbrochenes untersucht werden konnte und der deshalb keine weitere Beachtung verdient.

Erbrochenes Material kann natürlich erhebliche Mengen Fettsäuren enthalten, die aus der Nahrung stammen, und es ist klar, daß dem positiven Ausfall der Hämolyse bei der Untersuchung von Erbrochenem keinerlei Bedeutung zukommt. Anders liegen die Dinge, wenn die Hämolyse ausbleibt. Es ist nicht einzusehen, warum bei Carcinom nicht auch das Erbrochene genügende Mengen Hämolysin enthalten soll, vorausgesetzt, daß es sich lange genug im Magen aufgehalten hat. Man müßte deshalb erwarten, daß das Fehlen von Hämolyse gegen Carcinom spricht. Das trifft aber nicht zu, wie folgende zwei Beobachtungen zeigen: Es handelte sich im einen Fall um ein Rezidiv nach Exstirpation eines Carcinoms der kleinen Kurvatur, im anderen um ein primäres Carcinom der kleinen Kurvatur, beide durch die Sektion sichergestellt. Die Patienten waren zu hinfällig, als daß man ihnen wiederholte Sondeneinführungen hätte zumuten dürfen, und deshalb konnte nur Erbrochenes untersucht werden. Die Hämolyse blieb aus. Es ist bei dem Fehlen von Gastrektasie und Retention nicht anzunehmen, daß eine zu starke Verdünnung des Hämolysins stattgefunden habe; auch erfolgte das Erbrechen nicht so rasch nach der Nahrungsaufnahme, daß der Mageninhalt nicht Zeit gehabt hätte, sich mit dem Hämolysin zu beladen, um so mehr als ja die sonst vorhergehende Spülung unterblieb. Das negative Ergebnis muß demnach andere Ursachen haben.

Die Befürchtung von Grafe und Röhmer, daß die Methode in anderen Händen an Zuverlässigkeit einbüßen möchte, scheint also nicht ganz unberechtigt zu sein. Die verschiedene Beurteilung, die die Probe bisher erfahren hat, erlaubt jedenfalls nicht, ihr in der Carcinomdiagnostik eine entscheidende Rolle beizulegen. Darauf weisen auch unsere Erfahrungen hin, die sich übrigens im ganzen mit denen von Fabian und Fraenkel decken.

Die Bestimmung der Oelsäure nach Grafe konnte nur in wenigen Fällen ausgeführt werden. Ein Urteil über ihre Leistungsfähigkeit ist deshalb nicht möglich. Wenn man aber berücksichtigt, mit was für minimalen Mengen man arbeitet, so tauchen doch einige Zweifel an der Genauigkeit der Methode auf. Infolge der ganz geringen Konzentration der verwendeten Lösungen ist der Umschlag am Ende der Titration nicht so scharf wie bei der Verwendung der üblichen n/10-Lösungen, und damit wird die Ablesung ungenau. Da man im allgemeinen 20—40 ccm Magensaft verwendet, das Resultat aber auf 100 ccm umrechnet, erhöht sich ein Fehler auf das $2^1/_2$—5-fache und muß sich schon recht störend bemerkbar machen. Die folgende Tabelle zeigt auch, daß Jodzahl und Hämolyse sehr oft nicht parallel gingen.

| Krankheit | Jodzahl | Hämolyse | Krankheit | Jodzahl | Hämolyse |
|---|---|---|---|---|---|
| Neurasthenie | 10,3 | 0 | Carcinoma pancreatis | 8,3 | 0 |
| Gastritis acuta | 3,5 | 0 | „ ventriculi | 1,0 | + |
| Gastrorrhoea acida | 9,5 | 0 | „ „ | 10,3 | + |
| Sanduhrmagen (Ulcus?) | 3,5 | + | „ „ | 15,5 | + |
| Carcinoma coeci | 2,4 | 0 | | | |

## Nachweis des polypeptidspaltenden Fermentes.

Nachdem schon Emerson (4) und Fischer (7) ein peptolytisches Ferment im carcinomatösen Magensaft wahrscheinlich gemacht hatten, setzten sich Neubauer und Fischer (21) die Aufgabe, mittels einer einfachen Methode den sicheren Nachweis dieses Fermentes zu leisten und ihn für die Diagnostik zu verwerten. Sie benutzten dazu das Glycyltryptophan, aus welchem bei Anwesenheit eines peptidspaltenden Fermentes Tryptophan frei wird. Dieses ist durch die charakteristische Rotfärbung mit Brom leicht nachzuweisen. Die praktische Anwendbarkeit der Probe wird jedoch durch eine Reihe von Fehlerquellen eingeschränkt. Das Vorhandensein von präformiertem Tryptophan, das durch die Bromreaktion leicht festgestellt werden kann und übrigens selten ist, spielt keine Rolle, ebenso die peptolytische Wirkung von Bakterien, die durch Toluolzusatz vermieden werden kann. Sehr störend sind dagegen Blut und Trypsin, welche beide zur Spaltung des Glycyltryptophans führen. Auch nach der negativen Seite hin gibt es Fehler. So wird das Ferment durch 0,36-proz. Salzsäure zerstört. Ferner ist es möglich, daß das Carcinom zu wenig Ferment produziert oder daß dieses bei Gastrektasie zu stark verdünnt wird. Endlich ist die Wirkung antifermentativer Stoffe ins Auge zu fassen. Nachdem die Vermehrung des Antitrypsins im Serum Carcinomkranker nachgewiesen ist[1]), ist es sehr wohl denkbar, daß dieses vermehrte Antitrypsin

1) Cf. Ranzi, im Handb. d. Techn. und Method. d. Immunitätsforsch. von Kraus und Levaditi, I. Ergänzungsband, 1911, p. 592. Literatur.

bei ulzerativen Prozessen in den Magen gelangt und hier seine hemmenden Eigenschaften entfaltet.

Neubauer und Fischer konnten das Ferment mit Hilfe ihrer Methode fast bei allen Carcinomen nachweisen, während es bei benignen Magenkrankheiten und Gesunden ausnahmslos fehlte. Oppenheimer (22) und Lyle und Kober (19) hatten ähnliche Resultate und beurteilen die Probe günstig. Ley (17) und Pechstein (23) dagegen messen ihr keine große diagnostische Bedeutung bei, und Ley weist namentlich auf die Schwierigkeiten hin, einen für die Untersuchung geeigneten Magensaft zu gewinnen.

Unsere Untersuchungen ergaben unter 10 durch Operation oder Sektion bestätigten Carcinomen 4mal positiven und 6mal negativen Ausfall der Probe. Zwei der positiven Fälle sind nicht zu verwerten, weil stets Blut im Ausgeheberten war. In 3 Fällen konnte nur Erbrochenes untersucht werden, das Resultat war negativ. Für sie gilt das gleiche, was Pechstein für den nüchtern ausgeheberten Mageninhalt geltend macht und was oben bei der Hämolyse hervorgehoben wurde, nämlich, daß nicht einzusehen sei, warum das Carcinom seine Produkte nicht auch in den nüchternen Magen hinein absondern soll. Daß das aber stattfindet, beweist einer meiner positiven Fälle, bei dem das nüchtern Ausgeheberte prompt zur Spaltung führte. Ein klinisch fast sicheres Carcinom war negativ, von 6 carcinomverdächtigen Fällen 2 positiv, 3 negativ und einer fraglich, weil stets Blut im Magensaft war. Bei 30 Patienten, die sicher nicht an Magencarcinom litten, war die Probe 28mal negativ und 2mal positiv. Die positiven Fälle erklären sich leicht durch die Anwesenheit von Blut und Darmsaft.

Auch unsere Erfahrungen sprechen dafür, daß die Probe keinen großen Wert besitzt. Ihr Hauptnachteil liegt offenbar darin, daß es so schwer hält, einen geeigneten Saft zu gewinnen. Am leichtesten gelingt es noch, trypsinfreien Mageninhalt zu bekommen. Viel schwieriger ist es oft, das Blut zu vermeiden. Wie weit übrigens dessen störende Wirkung geht, scheint noch nicht entschieden zu sein. Pechstein führt z. B. einen Fall an, wo die Probe auch bei ganz geringer Acidität trotz deutlicher Guajakreaktion negativ war. Sehr verschieden sind auch die Ansichten über den hemmenden Einfluß der Salzsäure. Emerson gibt an, daß das von ihm vermutete Ferment auch bei Anwesenheit von Salzsäure wirksam sei; Neubauer und Fischer setzen als obere Grenze 0,36 Proz. HCl, was einer Acidität von 98 entspricht; Lyle und Kober nehmen 12—15 freie Salzsäure als Grenze, innerhalb welcher die Probe noch gelingt, und Pechstein glaubt, daß sie nur für ganz subacide oder anacide Magensäfte geeignet sei.

Kuttner und Pulvermacher (16) haben eine Modifikation der Probe beschrieben, welche auch bei Blutgehalt anwendbar ist und damit einen häufigen Fehler der Glycyltryptophanprobe umgeht. Sie

benutzten zum Nachweis des Fermentes Seidenpepton, aus welchem Tyrosin abgespalten wird. Vergleichende Untersuchungen ergaben Uebereinstimmung der Resultate; jedoch sprechen Kuttner und Pulvermacher ihrer Methode jede diagnostische Bedeutung ab, ebenso wie der Neubauer-Fischerschen Probe. Ich habe sie regelmäßig neben der letzteren angewendet, habe aber keine guten Erfahrungen damit gemacht und gehe nicht näher darauf ein.

---

Es wurde schon oben hervorgehoben, wie schwierig es oft ist, einen für die einzelnen Untersuchungen geeigneten Magensaft zu erhalten. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Gewinnung genügend großer Mengen. Für den Nachweis des peptolytischen Fermentes ist zwar keine große Menge nötig, wohl aber für die Hämolyse und die Oelsäurebestimmung, von denen jede 20—40 ccm Filtrat erfordert. Dazu kommen die unerläßlichen Vorprüfungen, die ebenfalls einen beträchtlichen Anteil des Filtrates beanspruchen. Schließlich wird auch niemand auf die Aciditätsbestimmung verzichten wollen, die trotz der Mängel, die ihr vorgeworfen werden, in der Diagnostik noch eine zu große Rolle spielt, als daß man sie missen möchte. Zudem müssen wir ja für die Beurteilung der Glycyltryptophanprobe über die Acidität orientiert sein.

Es war von vorneherein klar, daß von einem einzigen Probefrühstück in den meisten Fällen nicht genug Filtrat zu erwarten war, um daran alle Proben ausführen zu können. Andererseits mußte man suchen, die Zahl der Sondeneinführungen auf ein Minimum zu beschränken, da sie doch für die meisten Patienten einen recht unangenehmen Eingriff darstellen, zumal es sich meist um ältere und oft kachektische Leute handelt. Ganz abgesehen von den subjektiven Empfindungen stehen auch in nicht wenigen Fällen wiederholten Sondierungen ernstere Bedenken entgegen, z. B. wenn jedesmal eine stärkere Blutung hervorgerufen wird, oder bei schweren Anämien mit Herzstörungen. Oft genug scheiterten auch weitere Untersuchungen an der kategorischen Weigerung der Patienten. In der Regel waren das Leute, die von seiten des Magens wenig Beschwerden hatten oder sich für magengesund hielten und bei denen die Diagnose besonders schwierig war. Endlich hatte es auch keinen Sinn, in Fällen, wo die Diagnose und die Indikation zur chirurgischen Therapie ohnehin schon feststand, die Patienten noch lange zu plagen und die Operation aufzuschieben.

Nach und nach habe ich mich daran gewöhnt, einen ganz bestimmten Gang der Untersuchung einzuhalten. Nach Feststellung des nüchternen Zustandes des Magens wurde eine gründliche Spülung angeschlossen und einige Zeit nachher, oft allerdings ziemlich bald, ein Ewaldsches Probefrühstück gereicht. Ich bin mir zwar bewußt, daß

ich mich damit in einem gewissen Gegensatz zu Grafe und Röhmer befinde, welche meist abends vorher spülten; allein ich konnte mich nicht entschließen, nachdem die Sonde für die Nüchteruntersuchung einmal eingeführt war, nicht gleich noch zu spülen und damit sicher alle Speisereste zu entfernen, welche eventuell bei der Anstellung der hämolytischen Probe an dem nachher ausgeheberten Probefrühstück einen Fehler bedingen konnten. Wenn nun auch der Magensaft den Anforderungen genügte, die zur Ausführung der verschiedenen Proben gestellt werden, so war doch meist die Menge unzureichend. Es mußte deshalb nach einigen Tagen ein zweites Probefrühstück gegeben werden, natürlich wieder nach vorhergehender Spülung. Wurde dann noch die Salomonsche Probe angeschlossen, so erhöhte sich die Zahl der notwendigen Sondeneinführungen mindestens auf 6. Da es sich um diagnostische Methoden handelt, von denen man in absehbarer Zeit Aufschluß verlangt, kann man die einzelnen Untersuchungen auch nicht auf Wochen ausdehnen, sondern muß sie im allgemeinen auf eine kurze Frist zusammendrängen, und das ließen sich eben viele Leute nicht gefallen. Es konnten deshalb manche Fälle nicht nach allen Richtungen untersucht werden; namentlich die Salomonsche Probe, welche tags zuvor noch eine besondere strenge Diät erheischt, mußte oft unterbleiben.

Ich lasse nun noch eine kurze Zusammenstellung der wichtigeren Fälle in nebenstehender Tabelle folgen.

Ein Blick auf diese Tabelle zeigt, daß die Resultate der einzelnen Proben in den meisten Fällen nicht miteinander übereinstimmen und daß deshalb keine von ihnen eine ausschlaggebende Bedeutung beanspruchen darf. Nur unter sorgfältiger Berücksichtigung aller Symptome und des ganzen klinischen Bildes können sie unter Umständen wertvolle Anhaltspunkte liefern und die Diagnose fördern. Am wenigsten zuverlässig hat sich der Nachweis des peptolytischen Fermentes gezeigt. Besser sind die Resultate der Hämolyse und der Befund einer Vermehrung des kolloidalen Stickstoffs im Urin, wenngleich sie den Erwartungen auch nicht entsprochen haben. Ueber die Salomonsche Probe stehen mir zu wenig Erfahrungen zu Gebote, als daß ein Urteil über ihre Leistungsfähigkeit möglich wäre. Die meisten Autoren sind mit ihren Resultaten zufrieden. Fraenkel und Rose fanden auch im ganzen gute Uebereinstimmung mit der Hämolyse. Etwas auffallend sind die niedrigen Stickstoffwerte in drei meiner Fälle, in denen mit Esbachs Reagens ein flockiger Niederschlag entstand. Den Esbach-Werten von $^1/_3$, $^1/_4$ und $^1/_{10}$ Prom. entsprachen 27,5, 7,8 und 10,0 mg N in 100 ccm Waschwasser. Salomon (26) selbst setzt als Grenze, oberhalb welcher Carcinom wahrscheinlich ist, 20 mg, und Witte (31) 25 mg. Bei zweien meiner Fälle (No. 4 und 12) ist der positive Ausfall auf Rechnung von Blutbeimengungen zu setzen.

| No. | Name, Alter, Beruf | Krankheit | Freie Salzsäure | Milchsäure | Tryptophanprobe | Seidenpeptonprobe | Hämolyse | Jodzahl | Salomonsche Probe: Esbach | Salomonsche Probe: N in 100 ccm mg | K-N : G-N (Proz.) | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | J. G., 53-j., Landwirt | Carcin. ventr. | + | — | — | | + | | | | 2,4 | Operat. |
| 2 | P. W., 55-j., Fabrikarbeiter | „ „ | — | + | — | — | + | 10,3 | | | 3,6<br>3,7 | „ |
| 3 | L. B., 62-j., Kohlenarbeiter | „ „ | — | + | + | — | | | | | 4,7 | „ |
| 4 | F. A., 44-j., Fabrikarbeiter | „ „ | — | — | — | — | + | | 1/3 ‰ | 27,5 | 2,8 | „ |
| 5 | M. S., 53-j., Zettlerin | „ „ | + | — | — | — | + | | | | 6,1 | „ |
| 6 | S. D., 78-j., Hausfrau | „ „ | — | + | — | — | — | | 1/4 ‰ | 7,8 | 6,5 | Sektion |
| 7 | B. J., 52-j., Sesselflechterin | „ „ | — | — | — | — | — | | | | 5,7 | „ |
| 8 | L. E., 43-j., Hausfrau | „ „ ? | + | — | — | — | + | | — | 3,2 | 3,7 | [1] |
| 9 | R. F., 63-j., Schlosser | „ „ ? | — | — | ? | — | — | | Spur Opal. | 9,4 | 3,6 | |
| 10 | M. Z., 61-j., Hausfrau | „ „ ? | + | — | — | — | + | 15,5 | Spur Opal. | 11,7 | 2,8 | [2] |
| 11 | A. G., 52-j. Zigarrenarbeiter | „ „ ? | + | — | — | — | + | | Spur Opal. | 8,8 | 3,2 | |
| 12 | O. St., 35-j., Bureaudiener | Papilloma ventr. | — | — | ? | — | + | | 1/10 ‰ | 10,0 | 4,1 | Operat. |
| 13 | Th. W., 27-j., Köchin | Ulcus ventriculi | + | — | — | — | + | | Spur Opal. | 6,2 | 2,6 | |
| 14 | E. L., 40-j., Fabrikarbeiterin | Carcin. pancr. | — | — | — | — | — | 8,3 | Spur Opal. | 11,0 | 5,2 | Sektion |
| 15 | J. N., 37-j., Eisenbahnarbeiter | „ „ | — | — | — | — | + | 1,0 | | | 5,0 | „ |
| 16 | W. G., 63-j., Appreteur | Senile Anämie | — | — | — | — | — | | | | 3,7 | |

Wenn diese neueren Proben nun auch für die Carcinomdiagnose überhaupt manchmal gute Dienste leisten können, so ist damit die Frage der Frühdiagnose noch nicht erledigt. Boas (1) übt an der modernen Carcinomdiagnostik scharfe Kritik und betont mit Recht, daß sie das Postulat der Frühdiagnose nicht erfülle. Wenn ich meine eigenen Fälle überblicke, so finde ich darunter keinen, bei welchem man von einer Frühdiagnose sprechen könnte, ausgenommen vielleicht No. 8. Bei diesem Falle waren aber gerade alle Proben negativ, mit Ausnahme der Hämolyse. Wenn wir dennoch geneigt sind, mit großer Wahrscheinlichkeit ein Magencarcinom anzunehmen, so geschah dies auf Grund des ganzen klinischen Bildes und hauptsächlich gestützt auf den Röntgenbefund. Später erfuhren wir, daß die Patientin unter den Erscheinungen schwerster Kachexie gestorben sei. Ein Sektionsbefund liegt nicht vor.

1) Später unter den Erscheinungen schwerer Kachexie auswärts gestorben. Kein Sektionsbefund.

2) Hat sich später bei der Probelaparotomie als beginnende Lebercirrhose herausgestellt.

Die Frühdiagnose scheitert viel weniger an der Mangelhaftigkeit unserer Untersuchungsmethoden als an der Symptomlosigkeit, mit der das Magencarcinom lange verlaufen kann. Das bezieht sich natürlich nicht auf die Pyloruscarcinome, die frühzeitig zur Stenose und damit zu Beschwerden führen. Um so schlimmer steht es mit den Carcinomen der kleinen Kurvatur, deren wir hier so viele sehen. Diese können sehr groß werden, zu Verwachsungen und Metastasen führen, ohne den Träger wesentlich zu belästigen, und wenn dann die Beschwerden auftreten, die den Kranken veranlassen zum Arzt zu gehen, ist es oft für die radikale Behandlung zu spät. Ich mache in dieser Hinsicht auf den Fall No. 3 aufmerksam, der den Arzt wegen Bronchitis aufsuchte und nur nebenbei über Brechreiz und Brennen im Epigastrium klagte. Bei der Operation fand sich ein inoperables Carcinom. Aehnlich war es bei No. 2 und 4, die beide erst seit ganz kurzer Zeit Beschwerden hatten und bei der Operation ein inoperables Carcinom aufwiesen. So betrübend es ist, daß auf diese Weise eine große Zahl von Fällen für Frühdiagnose und Radikalbehandlung verloren geht, so beachtenswert ist andererseits der auch von Gerhardt (9) übernommene Vorschlag von Wilms (30), angesichts dieser Schwierigkeiten die Probelaparotomie häufiger auszuführen.

Zusammenfassend hebe ich also nochmals hervor, daß keine von den beschriebenen Methoden unzweideutige Resultate liefert und daß sie deshalb die Diagnose nicht entscheiden können. Ihre gleichzeitige Anwendung stößt oft auf Schwierigkeiten, und in dieser Hinsicht sind offenbar die Serumreaktionen überlegen, welche von diesen Schwierigkeiten unabhängig sind und nach den bisherigen Erfahrungen diagnostisch brauchbare Resultate zu liefern scheinen[1]). Daß neben all diesen Proben die Röntgenuntersuchung des Magens eine immer größere Bedeutung gewinnt, bedarf keiner besonderen Erwägung.

---

## Literatur.

1) Boas, Dtsch. med. Wochenschr., 1911, p. 2277.
2) Caforio, Berl. klin. Wochenschr., 1911, p. 1843.
3) Einhorn, Kahn und Rosenbloom, Arch. f. Verdauungskrankh., Bd. 17, p. 557.
4) Emerson, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 72, p. 415.
5) Fabian, Dtsch. med. Wochenschr., 1910, p. 554.
6) Fey und Lefmann, Med. Klinik, 1910, p. 1751.
7) Fischer, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, p. 98.

---

1) Waelli, Vortrag in der Baseler med. Gesellsch., 7. Dez. 1911; Ref. Med. Klinik, 1912, p. 293.

8) Fraenkel, Med. Klinik, 1910, p. 1098.
9) Gerhardt, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 1910, p. 1209.
10) Grafe, Münch. med. Wochenschr., 1910, p. 1977.
11) — und Röhmer, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 93, p. 161; ebenda, Bd. 94, p. 239; ebenda, Bd. 100, p. 597.
12) Gross und Reh, Med. Klinik, 1911, p. 778.
13) Ishioka, Med. Klinik, 1911, p. 1548.
14) Kojo, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 73, p. 418.
15) Kunz, Inaug.-Diss. Würzburg, 1908. Ref. Bioch. Centralbl., Bd. 8, p. 790.
16) Kuttner und Pulvermacher, Berl. klin. Wochenschr., 1910, p. 2057.
17) Ley, Berl. klin. Wochenschr., 1911, p. 119.
18) Livierato, Berl. klin. Wochenschr., 1910, p. 1452.
19) Lyle und Kober, New York med. Journ., 1910, June; zit. nach Ley.
20) Mancini, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 103, p. 288.
21) Neubauer und Fischer, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 97, p. 499; Münch. med. Wochenschr., 1911, p. 674.
22) Oppenheimer, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 101, p. 293.
23) Pechstein, Berl. klin. Wochenschr., 1911, p. 375.
24) Rose, Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 95, p. 518.
25) Salkowski, Berl. klin. Wochenschr., 1905, p. 1580 und 1618; ebenda, 1910, p. 533; ebenda, 1910, p. 1746; ebenda, 1910, p. 2297.
26) Salomon, Dtsch. med. Wochenschr., 1903, p. 546.
27) Salomon und Saxl, Kongr. f. innere Med., 1909, p. 478.
28) Sisto und Jona, La clin. med. ital. 48, p. 282; Ref. Malys Jahresber., 1909, p. 1119.
29) Toepfer, Wien. klin. Wochenschr., 1892, No. 3; Ref. Malys Jahresber.
30) Wilms, Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte, 1909, p. 556.
31) Witte, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 65, p. 30.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 4123

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.